

· 综述 ·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2018.07.06

PHF1 在肿瘤 DNA 损伤修复中的作用

徐胜亚, 徐天瑞*, 杨 洋*

(昆明理工大学生命科学与技术学院, 云南省高校靶点药物筛选与利用重点实验室, 昆明 650500)

摘要 轻微的 DNA 损伤可启动损伤修复途径, 严重的 DNA 损伤则会启动细胞休眠或凋亡途径。PHF1 是 PcG 蛋白家族中的重要组分, 参与复杂的生物学过程, 包括 DNA 损伤修复、细胞休眠或凋亡、组蛋白翻译后修饰和染色体重排。本文主要对 PHF1 的结构、参与的信号通路、翻译后修饰及生物学功能做小结和展望, 为 PHF1 进一步研究提供理论基础。

关键词 PHF1; DNA 损伤修复; 细胞休眠; 凋亡; 翻译后修饰

中图分类号 Q78

Effect of PHF1 in Tumor DNA Damage Repair

XU Sheng-Ya, XU Tian-Rui*, YANG Yang*

(Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, University Based
Provincial Key Laboratory of Screening and Utilization of Targeted Drugs, Kunming 650500, China)

Abstract Mild DNA damage can initiate damage repair pathways, while severe DNA damage may trigger cell dormancy or apoptosis pathways. PHF1 is an important component of the PcG protein family and is involved in complex biological processes, including DNA damage repair, cell dormancy or apoptosis, post-translational modification of histone and chromosome rearrangement. In this paper, the structure, signal pathways, posttranslational modification and biological function of PHF1 are summarized, which provides a theoretical basis for the further study of PHF1.

Key words PHD finger protein 1 (PHF1); DNA damage repair; cell dormancy; apoptosis; posttranslational modifications

细胞癌变一般是由外源性或内源性致癌物诱发的 DNA 损伤启动^[1]。作为 PcG 蛋白家族的重要成员, PHF1 (PHD finger protein 1) 参与 DNA 损伤修复^[2], 并介导损伤和癌变的细胞进入休眠或凋亡^[3, 4]。PHF1 在乳腺癌中低表达^[3], 在 DNA 非同源末端连接修复中, 介导组蛋白 H3K36me3 甲基化修饰^[5-10], 在抑制分化的基因表达中, 介导组蛋白 H3K27me3 甲基化修饰^[11, 12]。本文就 PHF1 在轻微 DNA 损伤中参与激活 DNA 损伤修复途径, 而在严重损伤中参与启动细胞休眠或凋亡通路问题进行综述。

1 PHF1 蛋白的发现及功能研究

人类 PHF1 (PHD finger protein 1) 基因最初于 1998 年被克隆, 定位于人类染色体 6p21.3^[13]。PHF1 基因编码蛋白质由 567 个氨基酸残基组成 (Fig. 1A, B), 主要分布于细胞核中^[3], 因其含特征性的 PHD (plant homeodomain) 锌指结构域而得

名。PHF1 基因与果蝇 *Polycomblike1-3* (*PCL1-3*, 为第 2 个被鉴定出的 *PcG* 基因) 具有同源性, 且进化上相当保守, 在人类发育调控中发挥作用^[13]。PCL1-3 在哺乳动物中存在 3 个同源蛋白质, 分别是 PHF1、MTF2 和 PHF19^[14]。它们共有一些主要序列, 包括 1 个 Tudor 结构域和 2 个串联排列的 PHD 锌指结构域^[15]。这 3 个结构域的氨基酸序列高度

收稿日期: 2017-11-01; 修回日期: 2018-01-01; 接受日期: 2018-01-13

国家自然科学基金地区项目 (No. 81460417) 资助

* 通讯作者 Tel: 18860726409; E-mail: xtrgfq@hotmail.com;
E-mail: 081023042@fudan.edu.cn

Received: November 1, 2017; Revised: January 1, 2018; Accepted: January 13, 2018

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81460417)

* Corresponding author Tel: 18860726409; E-mail: xtrgfq@hotmail.com; E-mail: 081023042@fudan.edu.cn

保守 (Fig. 1C)。这 2 种结构域分别具有不同的作用,如:Tudor 结构域使保守检查点蛋白 53BP1 在 DNA 损伤修复中稳定结合 H3K79me2 和 H4K20me2^[16, 17],PHD 锌指结构域使促癌因子生长抑制因子 2 (inhibitor of growth 2, ING2) 在 DNA 损伤修复中与 H3K4me3 结合^[18]。PHF1 虽然不具有酶活性,但由于这些特征性结构域的存在,使其可稳定结合 H3K27me3^[12] 和 H3K36me3^[5]。此外,PHF1 与

多种蛋白质和核心复合体发生相互作用,包括 Ku70-Ku80、放射敏感性 50 基因 (radiation sensitive 50, Rad50)、染色体结构维持蛋白 1 (structural maintenance of chromosomes protein 1, SMC1)、细胞 RNA 解旋酶 (RNA helicase A, RHA, 又名 DHX9)、p53 和 PRC2 (polycomb repressive complex 2) 复合物,它们分别参与 DNA 损伤修复、细胞休眠或凋亡和转录调节^[2]。

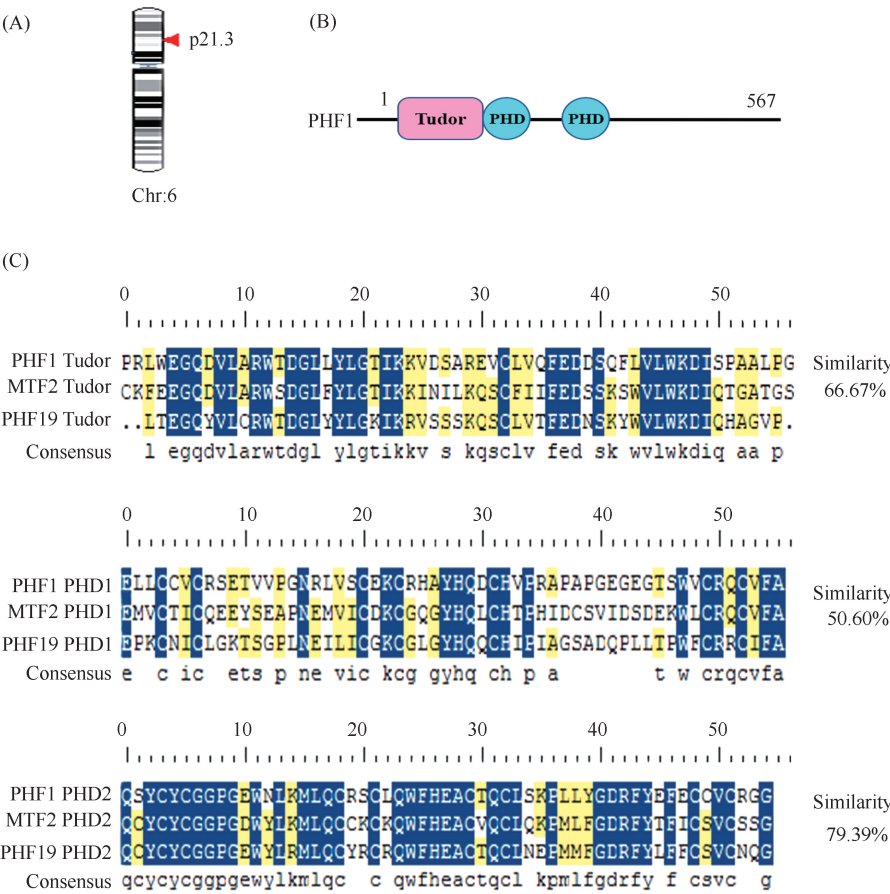


Fig. 1 Location of PHF1, schematic of PHF1 domains and comparison of homologues amino acid (A) The PHF1 gene locates in Chromosome 6p21.3. (B) The PHF1 protein has 567 amino acid residues, and formed 3 domains (one Tudor, two PHDs). (C). The sequence similarities of the amino acids in the conservative domains (one Tudor, two PHDs) among the three homologues (PHF1, MTFs and PHF19)

2 PHF1 蛋白与 DNA 损伤修复

DNA 双链断裂 (double-strand break, DSB) 为最严重的一种 DNA 损伤类型。若损伤得不到及时修复或被无效及错误修复,就会导致突变、基因组不稳定、染色体重排、细胞凋亡或增殖异常^[19]。在哺乳动物细胞中,DSB 损伤修复主要有 3 种形式:同源重组 (homologous recombination, HR)、经典非同源末端连接 (classical nonhomologous end joining, C-NHEJ) 和选择性非同源末端连接 (alternative nonhomologous

end joining, A-NHEJ)^[20]。其中,NHEJ 修复通路较快速,且在细胞周期的各个阶段都可被激活;HR 通路可精确修复 DNA,通常被称为“无错”修复途径,仅在 DNA 复制的 S 期/G₂ 期被激活,修复进程相对缓慢^[19, 21]。A-NHEJ 修复机制不依赖于重组因子、Ku 蛋白与同源序列,以微同源介导的末端连接 (microhomology-mediated end joining, MMEJ) 为典型。在胞内 HR 与 C-NHEJ 修复机制匮乏时发挥作用,但易导致基因缺失、染色体重排^[20, 22]。PHF1 同时可参与 C-NHEJ 和 HR 修复途径,可能在 A-NHEJ

修复导致的染色体重排中也具有一定的作用。

2.1 PHF1 介导的 C-NHEJ 修复途径

PHF1 的快速累积和稳定,在早期 DNA 损伤应答中是必需的^[5]。与 C-NHEJ 途径中的其他修复因子一样,PHF1 在细胞周期的各个阶段均可发挥作用。DNA 损伤发生后,PHF1 可在 1 min 内与 Ku70/80 结合并被准确募集至损伤位点,10 min 左右即解离,而一般 C-NHEJ 和 HR 修复因子须在损伤位点作用 2~4 h 方可完成任务发生解离。在此过程中,PHF1 通过其 Tudor 结构域(aa 2~89)和中央区域(aa 340~431)(与 PHD 锌指结构域无关)与 DNA 损伤位点相结合^[2]。P53 结合蛋白 1(p53 binding protein 1,53BP1)正是通过两个串联排列的 Tudor 结构域与组蛋白 H3K79 结合并启动 DNA 损伤修复^[17,23],提示 PHF1 具有更为复杂的 DNA 损伤修复应答机制。不论 C-NHEJ 途径还是 HR 途径,修复效率低下都会导致细胞对 X 射线和化学试剂敏感^[2]。当下调 PHF1 后,细胞表现与 C-NHEJ 途径中 Ku70、X 射线修复交叉互补基因 4(X-ray repair cross-complementing group 4,XRCC4)和 DNA 依赖的蛋白激酶复合物催化亚单位(DNA-dependent protein kinase catalytic subunit,DNA-PKcs)缺乏时一样,均可导致细胞对 X 射线敏感,HR 频率明显增加^[2]。

2.2 PHF1 介导的 HR 修复途径

质谱分析法显示,PHF1 与 Zeste 基因抑制子 12(suppressor of Zeste 12,Suz12)、zeste 同源物增强子 2(enhancer of zeste homolog2,EZH2)、视网膜母细胞瘤抑癌基因 Rb 结合蛋白 46(Rb-associated protein 46,RbAp46)、Rad50、SMC1、DHX9 和 p53 等一系列参与 DNA 损伤修复应答的蛋白发生相互作用^[2]。Rad50 与减数分裂重组 11 同族体(meiotic recombination 11 homolog A,Mre11)和奈梅亨破坏综合征 1 基因(Nijmegen breakage syndromel,Nbs1)形成 MRN 复合物(Mre11-Rad50-Nbs1 complex,MRN)复合物,在 DSB 修复中具有维持 DNA 完整性、促进减数分裂重组和帮助端粒维持等重要作用^[1]。SMC1 和 SMC3 聚集复合物是 DSB 修复中的关键组分,且可与 Mre11-Rad50 互作,促进 HR 修复途径。DHX9 是一个 DNA 或 RNA 依赖的解旋酶,可与磷酸化组蛋白 2A 家族成员 X(phosphorylated C-terminal H2A histone family member X, γ -H2AX)直接结合。p53 作为肿瘤抑制因子,参与多种信号通路,同 Rad50、SMC1 已被证明参与 DSB 损伤修复。Rad50 缺乏会影响 SMC1 的磷酸化,进而减弱 HR 修

复。PHF1 的另一个结合蛋白 RbAp46 是组蛋白去乙酰化酶复合物中的重要组分,参与染色质重塑并与乳腺癌易感基因 1(breast cancer susceptibility gene 1,BRCA1)互作^[2]。这些结果表明,PHF1 可能在 HR 途径中也具有重要作用,其具体作用有待进一步研究。

2.3 抑制 C-NHEJ 促进 HR 的癌症治疗

虽然 C-NHEJ 修复较快速且不受细胞周期的限制,但因其直接连接受损的 DNA 两端,不依赖于序列的同源性,易造成缺失、重复、倒位、易位等问题^[24]。此外,C-NHEJ 途径抑制剂^[19]可以促进损伤 DNA 进行 HR 修复(无错修复途径),从而维持基因组的完整性和稳定性,降低原癌基因激活的可能性。目前,已开发的抑制剂主要针对 C-NHEJ 途径中的关键蛋白 DNA 依赖蛋白激酶(DNA-dependent protein kinase,DNA-PK)、多聚核苷酸激酶/磷酸酶(polynucleotide kinase/phosphatase,PNKP)和 DNA 连接酶 IV(DNA-Ligase IV)^[19,24]。由于敲减 PHF1 可显著促进 HR 修复^[2],因此,PHF1 可能成为 HR 介导的肿瘤治疗的新靶标。

2.4 PHF1 介导的染色体重排

近年来,PHF1 相关的染色体重排在多种肿瘤中逐渐被发现。如:在子宫内膜间质细胞瘤(endometrial stromal tumors,EST)中,t(6;7)(p21;p22)易位产生 JAZF1/PHF1 融合基因^[25,26],t(10;6)(p11;p21)易位产生 EPC1/PHF1 融合基因^[25],t(1;6)(p34;p21)易位产生 MEAF6/PHF1^[27,28]融合基因。在骨化性纤维黏液样瘤(ossifying fibromyxoid tumors,OFMT)中,同样发现 PHF1 与 EPC1、MEAF6 基因发生上述染色体重排^[29]。PHF1 融合基因导致染色体重排的具体原因尚未明确,其具体后果也有待进一步研究。

3 PHF1 与 p53 互作介导的细胞休眠或凋亡调控

p53 C 端结构域(C-terminal domain,CTD)包含许多可被磷酸化和乙酰化的保守位点。当 DNA 受损伤时,p53 在一系列快速激活反应下发生磷酸化,进而诱导细胞凋亡,而 PHF1 可抑制 p53 泛素化降解,增强其稳定性,当活化的 p53 蛋白累积到一定水平时,可激活休眠或凋亡信号通路^[30]。

3.1 PHF1 与 p53 的相互作用

p53 蛋白的稳定表达很大程度上取决于鼠双微基因 2(murine double minute 2,Mdm2)的泛素化调

节^[31]。无论在体内还是体外, PHF1 均可通过 N 端、C 端两个不连续的结构域与 p53 CTD 直接结合, 阻止 Mdm2 对 p53 的泛素化, 增强其 mRNA 水平、蛋白质水平的表达及稳定性, 从而调节下游靶基因 (*p21*、*14-3-3 σ* 、*Mdm2*、*PUMA*、*PIG3* 和 *cyclinG1*) 的表达^[3], 最终介导细胞凋亡。PHF1 的同源蛋白质 PCL1 (Polycomblike1) 在非周期细胞和休眠细胞中高表达, 且 PCL1 的瞬时缺失与 p53 缺失一样, 都可导致休眠细胞重新进入细胞周期^[4]。p53 的乙酰化可被不同形式的 DNA 损伤所诱导。当过表达 PHF1 时, p53 的 Lys-373 和 Lys-382 乙酰化水平增加, 增强 p53 的转录活性和蛋白质稳定性, 继而对 DNA 损伤和致癌基因 (如: *RAS*) 激活作出应答^[32]。有趣的是, 其泛素化位点与乙酰化位点重叠, 即 p53 泛素化与乙酰化可能相互竞争^[3]。

3.2 靶向 PCL1-p53 轴的癌症治疗

PHF1 的同源蛋白质 PHF19 在多种癌症中显著上调表达, 如: 结肠癌、直肠癌、皮肤癌、肺癌、肝癌、子宫癌和子宫颈癌^[15], PHF1 在乳腺癌中下调表达^[3]。靶向 PCL1-p53 轴的癌症治疗理论认为: 在休眠细胞中, PCL1 与 p53 CTD 相结合稳定 p53 蛋白, 促进 p53 靶基因表达, 同时 p53 蛋白反馈激活 PCL1 基因, 进一步增强细胞休眠。当干扰 PCL1-p53 的相互作用后可抑制休眠, 增强休眠肿瘤干细胞对肿瘤药物的敏感性, 从而达到肿瘤治疗的目的^[33]。

4 PHF1 介导的组蛋白翻译后修饰

组蛋白翻译后修饰 (posttranslational modifications, PTM), 使蛋白质在面对细胞压力时可快速发生功能应对。PHF1 在表观遗传调控和维持基因组稳定中发挥关键作用^[5]。PHF1 介导的表观遗传修饰主要有组蛋白 H3K27me3 和 H3K36me3。

4.1 PHF1 介导的 H3K27me3

PHF1 介导的 H3K27me3 主要通过 PRC2 复合物发挥作用。PRC2 复合物具有组蛋白赖氨酸甲基转移酶活性, 由 4 种核心亚基组成, 包括催化亚基 EZH2、SUZ12、EED (embryonic ectoderm development) 和组蛋白结合蛋白 RBAP46/48 (也被称为 RBBP7/4)。此外, 还含有 3 个结合蛋白质 PHF1、Jumonji 富含 AT 结合结构域 2 (Jumonji AT-rich interactive domain 2, JARID2) 和脂肪细胞增强结合蛋白 2 (Adipocyte enhancer-binding protein 2, AEBP2) (Fig. 2)。该复合物可聚集到特定启动子区周围, 通过催化组蛋白第

27 位赖氨酸出现 H3K27me2/3 标记, 进而抑制分化相关基因的表达^[8], 使染色质失活。

PHF1 作为 PRC2 复合物的重要组分, 通过增强 PRC2 的酶活性催化 H3K27me3 进而抑制分化相关基因的表达^[12, 34]。如 Fig. 2, 若 PHF1 不存在, PRC2 复合物不能与启动子稳定结合而只能沿基因移动, 其催化亚基 EZH2 在靶基因处短暂作用只能催化 H3K27me2, 而不能催化 H3K27me3。当 PHF1 存在并被招募至靶基因启动子处时, PRC2 复合物得到稳定并进一步催化靶基因至 H3K27me3 状态从而抑制基因表达^[12]。

4.2 PHF1 介导的 H3K36me3

在辐射导致的 DSB 处, H3K36me3 水平迅速增加。在短时间内, 通过与 Tudor 结构域结合招募 PHF1 抑制 PRC2 复合物中 EZH2 的酶活性 (Fig. 2), 使 DNA 修复组分 Ku70、Ku80 和 Nbs1 稳定募集至 DSB 处, 从而促进 NHEJ 修复途径顺利完成^[5, 10]。同时, 已报道 PHF1 可通过 Ku70-Ku80 和 PARP1 依赖的机制在 DSB 处积聚, 增加 PHF1 的作用时间^[35, 36]。

另外, PHF1 可通过自身不同的模块感受局部表观遗传学环境: 当 H3K36me3 缺乏时, PHF1 便会增强 PRC2 复合物的酶活性; 当存在 H3K36me3 时, PHF1 的 Tudor 结构域与其结合, 从而抑制 PRC2 复合物的酶活性^[5]。

5 问题与展望

PHF1 属于 PcG 蛋白家族成员, 同时因含有 2 个典型的 PHD 锌指结构域, 也将其归为含 PHD 结构域的蛋白家族, 如 ING 蛋白家族。作为组蛋白表观修饰因子, PcG 蛋白在个体发育、调控胚胎或成体干细胞分化、染色体失活、维持基因组稳定、肿瘤形成等方面具有重要作用。ING 蛋白可与 p53、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、组蛋白乙酰基转移酶 (histone acetylase, HAT) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 互作, 在癌症发生、细胞生长、周期调控、衰老、DNA 损伤修复与凋亡中发挥作用。同时具备 PcG 和 PHD 特征的 PHF1, 可能在不同的细胞环境中发挥不同的作用。

PHF1 蛋白在不同的细胞和组织中广泛表达, 参与一系列复杂的细胞过程, 包括: DNA 损伤修复、细胞休眠或凋亡、组蛋白翻译后修饰和染色体重排等。PHF1 参与复杂的生物学过程, 可能介导细胞

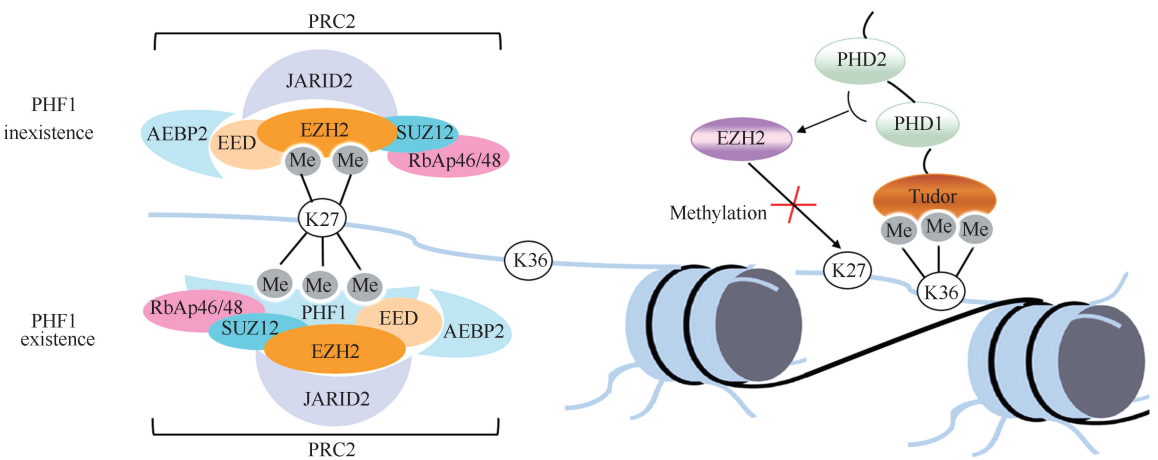


Fig. 2 The schematic of PHF1-mediated histone H3K27me3 and H3K36me3 Top; in the absence of PHF1, PRC2 complexes at the promoters would not be stably tethered, leading them to move along the gene. This transient residence of Ezh2 at its targets would cause conversion to H3K27me2 state, but not to the complete H3K27me3 state. Bottom; upon recruitment of PHF1 to the target gene promoters, PRC2 complexes would be stabilized and further stimulated to catalyze H3K27me3 formation to establish and maintain repression at these sites. Right; a model for inhibition of EZH2-PRC2 activity through recognition of H3K36me3 by the Tudor domain of PHF1

损伤后平衡重建,不能简单地用上调或下调其表达来界定抑制或促进肿瘤的发生发展,需要引入新的技术手段对 PHF1 进行更深入的研究,如:CRISPR CAS9 敲除技术。在 PHF1 敲除的细胞环境中,将更为清晰地展示其在上述过程中的具体作用机制,同时有助于肿瘤发生发展机制的探讨。

目前,化疗药物大多作用于癌细胞 DNA,造成无法修复的损伤,使其启动重编程,诱导受损细胞进入休眠衰老状态,停止分裂。然而,最新研究表明,化疗后衰老的癌细胞可通过激活 Wnt 通路获得干细胞活性,从而具备了更强的肿瘤形成能力(增殖、侵袭、转移)^[37, 38]。由于 PCL1-p53 轴可增强细胞休眠,干扰 PCL1-p53 的相互作用可抑制休眠,增强休眠肿瘤干细胞对肿瘤药物的敏感性,是否可能通过此途径降低化疗诱导癌细胞衰老所产生的干细胞活性有待进一步研究。

参考文献 (References)

[1] Broustas CG, Lieberman HB. DNA damage response genes and the development of cancer metastasis [J]. Radiat Res, 2014, **181**(2): 111-130

[2] Hong Z, Jiang J, Lan L, et al. A polycomb group protein, PHF1, is involved in the response to DNA double-strand breaks in human cell [J]. Nucleic Acids Res, 2008, **36** (9): 2939-2947

[3] Yang Y, Wang C, Zhang P, et al. Polycomb group protein PHF1 regulates p53-dependent cell growth arrest and apoptosis [J]. J Biol Chem, 2013, **288**(1): 529-539

[4] Brien GL, Healy E, Jerman E, et al. A chromatin-independent role of Polycomb-like 1 to stabilize p53 and promote cellular quiescence [J]. Genes Dev, 2015, **29**(21): 2231-2243

[5] Musselman CA, Avvakumov N, Watanabe R, et al. Molecular

basis for H3K36me3 recognition by the Tudor domain of PHF1 [J]. Nat Struct Mol Biol, 2012, **19**(12): 1266-1272

[6] Musselman CA, Gibson MD, Hartwick EW, et al. Binding of PHF1 Tudor to H3K36me3 enhances nucleosome accessibility [J]. Nat Commun, 2013, **4**: 2969

[7] Qin S, Guo Y, Xu C, et al. Tudor domains of the PRC2 components PHF1 and PHF19 selectively bind to histone H3K36me3 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, **430** (2): 547-553

[8] Kycia I, Kudithipudi S, Tamas R, et al. The Tudor domain of the PHD finger protein 1 is a dual reader of lysine trimethylation at lysine 36 of histone H3 and lysine 27 of histone variant H3t [J]. J Mol Biol, 2014, **426**(8): 1651-1660

[9] Gatchalian J, Kingsley MC, Moslet SD, et al. An aromatic cage is required but not sufficient for binding of Tudor domains of the Polycomblike protein family to H3K36me3 [J]. Epigenetics, 2015, **10**(6): 467-473

[10] Fnu S, Williamson EA, De Haro LP, et al. Methylation of histone H3 lysine 36 enhances DNA repair by nonhomologous end-joining [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, **108** (2): 540-545

[11] Cao R, Wang H, He J, et al. Role of hPHF1 in H3K27 methylation and Hox gene silencing [J]. Mol Cell Biol, 2008, **28** (5): 1862-1872

[12] Sarma K, Margueron R, Ivanov A, et al. Ezh2 requires PHF1 to efficiently catalyze H3 lysine 27 trimethylation in vivo [J]. Mol Cell Biol, 2008, **28**(8): 2718-2731

[13] Coulson M, Robert S, Eyre HJ, et al. The identification and localization of a human gene with sequence similarity to polycomblike of Drosophila melanogaster [J]. Genomics, 1998, **48**(3): 381-383

[14] Boulay G, Rosnoble C, Guerardel C, et al. Functional characterization of human Polycomb-like 3 isoforms identifies them as components of distinct EZH2 protein complexes [J]. Biochem J, 2011, **434**(2): 333-342

[15] Wang S, Robertson GP, Zhu J. A novel human homologue of Drosophila polycomblike gene is up-regulated in multiple cancers [J]. Gene, 2004, **343**(1): 69-78

[16] Botuyan MV, Lee J, Ward IM, et al. Structural basis for the methylation state-specific recognition of histone H4-K20 by 53BP1 and Crb2 in DNA repair [J]. Cell, 2006, **127** (7): 1361-1373

[17] Huyen Y, Zgheib O, Ditullio RA Jr., et al. Methylated lysine

- 79 of histone H3 targets 53BP1 to DNA double-strand breaks [J]. *Nature*, 2004, **432**(7015): 406-411
- [18] Shi X, Hong T, Walter KL, *et al.* ING2 PHD domain links histone H3 lysine 4 methylation to active gene repression [J]. *Nature*, 2006, **442**(7098): 96-99
- [19] Sishc BJ, Davis AJ. The role of the core non-homologous end joining factors in carcinogenesis and cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2017, **9**(7). pii: E81
- [20] Seol JH, Shim EY, Lee SE. Microhomology-mediated end joining: Good, bad and ugly[J]. *Mutat Res*, 2017, pii: S0027-5107(17)30041-6
- [21] Redwood AB, Gonzalez-Suarez I, Gonzalo S. Regulating the levels of key factors in cell cycle and DNA repair: new pathways revealed by lamins[J]. *Cell Cycle*, 2011, **10**(21): 3652-3657
- [22] Wang H, Xu X. Microhomology-mediated end joining: new players join the team[J]. *Cell Biosci*, 2017, **7**: 6
- [23] 江越菁, 臧奕. 53BP1 与 DNA 双链断裂损伤修复[J]. *中国生物化学与分子生物学报* (Jiang YJ, Zang Y. The roles of 53BP1 in DNA double-strand breaks repair [J]. *Chin J Biochem Mol Biol*), 2016, **32**(12): 1279-1285
- [24] Kelley MR, Logsdon D, Fishel ML. Targeting DNA repair pathways for cancer treatment: what's new? [J]. *Future Oncol*, 2014, **10**(7): 1215-1237
- [25] Micci F, Panagopoulos I, Bjerkehagen B, *et al.* Consistent rearrangement of chromosomal band 6p21 with generation of fusion genes JAZF1/PHF1 and EPC1/PHF1 in endometrial stromal sarcoma[J]. *Cancer Res*, 2006, **66**(1): 107-112
- [26] Panagopoulos I, Mertens F, Griffin CA. An endometrial stromal sarcoma cell line with the JAZF1/PHF1 chimera[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008, **185**(2): 74-77
- [27] Micci F, Gorunova L, Gatiuss S, *et al.* MEAF6/PHF1 is a recurrent gene fusion in endometrial stromal sarcoma[J]. *Cancer Lett*, 2014, **347**(1): 75-78
- [28] Panagopoulos I, Micci F, Thorsen J, *et al.* Novel fusion of MYST/Esal-associated factor 6 and PHF1 in endometrial stromal sarcoma[J]. *PLoS One*, 2012, **7**(6): e39354
- [29] Antonescu CR, Sung YS, Chen CL, *et al.* Novel ZC3H7B-BCOR, MEAF6-PHF1, and EPC1-PHF1 fusions in ossifying fibromyxoid tumors--molecular characterization shows genetic overlap with endometrial stromal sarcoma [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, **53**(2): 183-193
- [30] Yan S, Sorrell M, Berman Z. Functional interplay between ATM/ATR-mediated DNA damage response and DNA repair pathways in oxidative stress[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, **71**(20): 3951-3967
- [31] Eischen CM. Role of Mdm2 and Mdmx in DNA repair[J]. *J Mol Cell Biol*, 2017, **9**(1): 69-73
- [32] Reed SM, Quelle DE. p53 acetylation: regulation and consequences[J]. *Cancers (Basel)*, 2014, **7**(1): 30-69
- [33] Brien GL, Bracken AP. The PCL1-p53 axis promotes cellular quiescence[J]. *Cell Cycle*, 2016, **15**(3): 305-306
- [34] Cao R, Wang H, He J, *et al.* Role of hPHF1 in H3K27 methylation and Hox gene silencing[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, **28**(5): 1862-1872
- [35] Chou DM, Adamson B, Dephoure NE, *et al.* A chromatin localization screen reveals poly (ADP ribose)- regulated recruitment of the repressive polycomb and NuRD complexes to sites of DNA damage[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, **107**(43): 18475-18480
- [36] Gieni RS, Ismail IH, Campbell S, *et al.* Polycomb group proteins in the DNA damage response: a link between radiation resistance and "stemness"[J]. *Cell Cycle*, 2011, **10**(6): 883-894
- [37] Mosteiro L, Pantoja C, Alcazar N, *et al.* Tissue damage and senescence provide critical signals for cellular reprogramming in vivo[J]. *Science*, 2016, **354**(6315). pii: aaf4445
- [38] Milanovic M, Fan DNY, Belenki D, *et al.* Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness[J]. *Nature*, 2018, **553**(7686): 96-100